

**Vorschläge zur tierexperimentellen Messung
von Urinausscheidungsgrößen im Zusammenhang
mit Untersuchungen über Gewebsextraktivstoffe**

Fritz Scholz

1957

Druck: **ANNELIESE SCHUBERT** - München 5, Corneliusstr. 21 - Tel. 21777



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555403_0040

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. E. K. FREY

VORSCHLÄGE ZUR TIEREXPERIMENTELLEN MESSUNG
VON URINAUSSCHIEDUNGSGRÖSSEN IM ZUSAMMENHANG
MIT UNTERSUCHUNGEN ÜBER GEWEBSEXTRAKTIVSTOFFE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Fritz Scholz
aus München

München 1957

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. E. K. FREY

Dekan: Professor Dr. W. BICKENBACH

Tag der mündlichen Prüfung: 25. Juni 1957



IN DANKBARKEIT
MEINEN
LIEBEN ELTERN GEWIDMET

Ein neuer Weg in den Behandlungsmethoden ist in der Form der Gewebstherapie nach Filatow beschritten worden. Beobachtungen am Krankbett und folgerichtige Rückschlüsse machten Filatow auf die heilende Wirkung seiner Präparate aufmerksam. Wiederholte Anwendung bestätigte seine Vermutungen. Unklarheiten sind jedoch über die Wirkungsweise seiner Extraktinjektionen und Gewebsimplantationen geblieben. Die Therapie ist der Suche nach dem Heilungsmechanismus weit voraus.

Oberarzt Dr. Hartenbach, Privatdozent an der Chirurgischen Universitätsklinik München, befaßt sich unter anderem auch mit der Klärung dieser Frage.

A. Bisherige Veröffentlichungen

1. Die Gewebstherapie nach Filatow

Seit 1818 versucht man Hornhauttrübungen durch Plastik mit frischer Hornhaut zu beseitigen. Erfolge aber waren selten, da postoperativ im Transplantat häufig ein Leukom auftrat. Erst als man dazu überging, Hornhaut mehrere Tage bei tiefer Temperatur aufzubewahren, waren die Erfolgsaussichten größer. Der Odessaer Ophthalmologe W. P. FILATOW baute dieses Verfahren aus, indem er Leichenhornhaut verwendete, die er drei Tage bei einer Temperatur von $+2-4^{\circ}\text{C}$ konserviert hatte. Es zeigte sich, daß dieses Material einerseits besser anheilte, andererseits konnte er häufig Aufhellungen um das Transplantat beobachten. War die Hornhaut vorher nicht konserviert worden, blieb der Effekt aus, wie bei frischer autoplastischer Übertragung. Wie Filatow feststellte, führt frische Hornhaut in 24 %, konservierte Leichenhornhaut dagegen in 55 % der Fälle zum Erfolg. Eine andere Erscheinung gab zu denken. Bei doppelseitiger Trübung erfuhr nach einer Plastik auch das nichtoperierte Auge eine Aufhellung. Andere Augenkrankheiten wie Trachom, Blepharitis und Iridocyclitiden wurden durch Keratoplastik mit konservierter Hornhaut eindeutig gebessert oder geheilt. Ganz besonders bei Pigmentdegeneration und Sehnervenatrophie, bei denen alle bisher gemachten Heilungsversuche vergeblich waren, hat die Gewebstherapie überraschend Gutes geleistet.

Als Ergebnis seiner Untersuchungen kam Filatow zu folgender These:

"Jedes lebende Gewebe (von Mensch, Tier oder Pflanze), das vom Organismus getrennt und unter subletalen Bedingungen konserviert wird, unterliegt einem biochemischen Umbau mit Bildung biogener Stimulatoren, die, einem kranken Organismus einverleibt, in ihm vitale Reaktionen anregen und die Heilung fördern."

Durch seine Erfolge ermuntert, erprobte Filatow seine Gewebstherapie auch bei Hauterkrankungen aus. Zur Anwendung gelangte sieben Tage lang konservierte Leichenhaut. Dabei ergab sich Heilung oder weitgehend Besserung bei tuberkulösen Geschwüren der Haut, schlecht heilenden Ulzera, gummösen Granulomen, Lupus hypertrophicus und erythematodes sowie Sklerodermie. Außerdem noch bei Epilepsie, Schizophrenie, entzündlichen Erkrankungen des peripheren Nervensystems, Furunkulose, Lepra und Skrofulose. Kontraindiziert ist die Gewebstherapie bei Störungen der Herzgefäße, schweren Nierenerkrankungen, frischen Gehirnblutungen und bei Schwangerschaft ab 7. Monat.

Dabei wurde die Gewebstherapie angewendet in Form von:

1. Implantation konservierten Gewebes auf chirurgischem Wege,
2. Injektion wässriger Extrakte oder Destillate,
3. innerliche Anwendung in Form von Pulvern und Tropfen,
4. äusserliche Anwendung in Form von Salben und Umschlägen.

Filatow wendet weiterhin die Gewebstherapie als Operationsvorbereitung und postoperativ an, um die Vitalität des Organismus zu steigern. Zur Herstellung seiner Extrakte verwendet Filatow Haut von Lebenden, Leichenhaut, wenn sie innerhalb von 10 Stunden nach dem Tode entnommen wurde, Muskeln, Gehirn, Milz und in erster Linie aber Plazenta.

Die Haut wird bei ihrer Gewinnung mit Unterhautzellgewebe herausgeschnitten, zerkleinert und in Glasgefäßen im Kühlschrank 7 Tage bei + 2-4° C aufbewahrt. Am Operationstage wird der konservierte Hautlappen vom Unterhautzellgewebe befreit und eine Stunde lang im Autoklaven bei 120° C sterilisiert. Die biogenen Stimulatoren erfahren durch die Sterilisation keinerlei Abschwächung, sondern nehmen sogar etwas an Wirksamkeit zu. Die Gefahr einer Infektion entfällt dadurch. Kurz vor der Operation werden von den sterilen Hautlappen Stückchen von 6-8 qcm abgeschnitten. In Lokalanästhesie wird an einer beliebigen Körperstelle des Patienten, am besten in der seitlichen Axillarlinie, eine subkutane Tasche von 6-7 cm Tiefe gebildet, ein zurechtgeschnittenes Hautstück eingelegt und die Wunde wieder vernäht.

Bei guter Wirkung empfiehlt Filatow eine Erneuerung der Implantation nach 4 Wochen.

Die Injektionspräparate werden hauptsächlich aus Plazenta bereitet, jedoch sind auch die für die Implantation angeführten Gewebe geeignet.

Nach siebentägiger Konservierung wird die Plazenta mehrmals in destilliertem Wasser gewaschen, um sie von Blut und Schleimresten zu säubern. Nach Zerkleinerung mit Schere und Mörser werden zu je 10g Substanz 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung zugeschüttet. Das Ganze bleibt eine Stunde bei $+ 10^{\circ} \text{C}$ stehen. Dann wird die Masse eine halbe Stunde im Wasserbad bei 75°C erhitzt, filtriert, das Filtrat zwei Minuten gekocht und wiederum filtriert. Zur Keimtötung wird der so gewonnene Extrakt noch eine Stunde bei 120°C sterilisiert. Für eine Kur gibt Filatow eine Dosierung von 1-4 ccm pro Injektion, bei 30-45 Injektionen, an. Bei guter Wirkung ist eine viermalige Wiederholung der Kur im Jahr nötig.

Die Behandlung mit konservierten Geweben erfordert keineswegs die Absetzung der üblichen Medikationen. Im Gegenteil, es wurde eine Steigerung der Wirkung der bisher angewandten Medikamente beschrieben. Die biogenen Stimulatoren wirken auf Mensch und Tier, gleichgültig ob sie von Mensch, Tier oder Pflanze stammen.

In "La Presse Medicale" bestätigen GOSSE und MAMARTIN die Erfolge Filatows. Aus konservierter Amnionhaut und Plazenta schufen sie Aufschwemmungen, die sie unter dem Schutz von Antibioticis injizierten.

Eine Variation in der Implantationsmethode schuf Schäfer:

Die Spenderhaut wird nach Thiersch gewonnen. Die Empfängerhaut wird mit einer Metallreibe aufgeraut, bis Blutungen aus dem Papillarkörper auftreten. Zur Verwendung gelangt nur blutgruppengleiches, jugendliches Gewebe bei nahem Verwandtschaftsverhältnis. Unter diesen Voraussetzungen konnte die sonst für unmöglich gehaltene, homoioplastische Transplantation durchgeführt werden. Es wurde eine Dauerumstimmung des gesamten Organismus bei Asthmatikern erreicht, im Gegensatz zu den nur kürzere Zeit anhaltenden Maßnahmen wie Pyrifer-, Eigenblut- und Kaseininjektionen oder anderen Desensibilisierungsverfahren. In 50 % wurde eine wesentliche, wenn auch oft zeitlich begrenzte Besserung des Asthma bronchiale verzeichnet.

Dauererfolge sah ZUMACH bei allergischen Erkrankungen und Hautleiden, bei denen jede andere Therapie versagt hatte. Auffallende Besserung stellt sich bei Rheumatismus, Asthma und bei jahrelang bestehenden Ulzera cruris ein. Seine Präparate entwickelte er aus Plazenta, die bei Schnittentbindung gewonnen worden war. An subjektiven Empfindungen nehmen die Patienten wahr: Etwa 10 Stunden nach einer Injektion ein leichtes, schnell wieder abklingendes Frösteln. Einem anfänglichen Schwere- und Müdigkeitsgefühl weicht gegen Ende der ersten Woche ein allgemeines Belebungsgefühl, die Patienten fühlen sich frischer und schlafen besser. Objektiv war um die Injektionsstelle ein Entzündungshof zu sehen, der aber bis zum nächsten Tag wieder verschwunden war. Bei einer Patientin waren subjektiv wie objektiv keinerlei Reaktionen zu verzeichnen. Es blieb aber auch eine Beeinflussung ihres Leidens aus. Möglicherweise lassen sich hierbei Rückschlüsse über die Reaktionslage des Organismus und die Prognose der Therapie ziehen. Ein anderer wichtiger Hinweis für die Wirkung der Gewebstherapie ist das Blutbild. Untersuchungen des Blutstatus vor, während und nach der Behandlung ließen einen Wechsel von der chronischen Heilphase (lymphozytäre Phase nach Schilling) zur Abwehrphase (monozytäre Phase), u.U. sogar bis zur Kampfphase erkennen. Es müßte also versucht werden, bei chronischen Krankheiten wieder ein akutes Stadium zu erreichen. Damit wäre eine günstigere Heilaussicht gegeben und man könnte bislang nutzlos verabreichte Heilmittel mit Erfolg anwenden.

Eine überraschend schnelle Heilung innerhalb von 2-3 Wochen von lange bestehenden Ulzera konnte SCHMAUS verzeichnen. Neben den biogenen Stimulatoren dürfte nach ihm noch eine unspezifische Reizkörpertherapie bei der Gewebebehandlung vorliegen. Das Indikationsgebiet umfaßt hauptsächlich Krankheiten, die man durch Eingriffe am sympathischen Nervensystem zu beeinflussen sucht. Schon nach einer Lappenentnahme beobachtete Schmaus, daß sich das Ulkus reinigte und verkleinerte. Wie Sauerbruch nachwies, gehen von überalterten Wunden Impulse im Sinne einer Sympathikusreizung und damit einer Engerstellung der Gefäße aus. Eine Operation in der Umgebung des Ulkus, z.B. Zirkumzision oder Skarifikation hat eine Sympathikusreaktion mit Vasodilatation und Mehrdurchblutung zur Folge, die mit Oszillometrie nachgewiesen wurde. Mißerfolge oder nur geringfügige Besserung erzielte Schmaus, wenn nur Injektionen und keine Implantation vorgenommen wurden. Von Bedeutung für den Erfolg sind die operative Lappenent-

nahme und Einpflanzung. Die beiden kleinen Operationen stellen wie die Zirkumzision und Skarifikation einen "Stoß" in das sympathische Nervensystem" dar, mit dem Effekt einer Vasodilatation.

In dieser Richtung sprechen auch die Resultate von KÜHTZ, der schlecht-heilende Amputationsstümpfe, Ulzera cruris, Ulzera ventriculi et duodeni zum Abheilen bringen konnte. Mit Bauchfell, das er bei Bruchoperationen gewonnen hatte, regte er Kallusbildung an und heilte Dupuytren und Myositis. Die günstige Einwirkung auf Tbc bei exsudativ-proliferativen Prozessen konnte er bestätigen. Die größten Heilerfolge sah auch er bei Krankheiten, die man heute durch Novokainblockade des vegetativen Nervensystems zu therapieren versucht. Kühtz wirft die Frage auf, ob nicht entsprechend der Auffassung "ohne Degeneration keine Regeneration" von Bedeutung ist, daß überhaupt operiert wird, und vielleicht of unerkannt ein chirurgischer Erfolg allein der Wunde und ihrer Heilung zuzuschreiben ist.

Eingehend befaßt sich HÖFS als Dermatologe mit der Wirkung der Gewebstherapie auf Hautkrankheiten. Bei diesen Erkrankungen ist es schwer abzugrenzen, wie weit die Haut als Organ von Eigenkrankheiten oder als Reaktionsorgan innerer Störungen betroffen wird. Zur Anwendung gelangte auch menschliche Plazenta in der Annahme, daß dem jugendlichen Gewebe eine besondere biologische Aktivität innewohne, und wegen des Reichtums an Eiweiß, Kohlehydraten, Fetten, Vitaminen, Hormonen und Fermenten. Die Extrakte wurden genau nach Vorschrift Filatows hergestellt, anschließend aber auf ihren Eiweißgehalt elektrophoretisch untersucht. In den Extrakten fanden sich erhebliche Mengen Eiweiß, bei sehr unterschiedlicher Verteilung von Albuminen und Globulinen. In einigen Extrakten wurden fast nur gamma-Globuline, in anderen überwiegend Albumine festgestellt. Bei Lupus vulgaris, Dermatitis herpetiformis, Ekzema vulgare und Pemphigus chron. betrug die Besserung nicht mehr als 10 %. Sicher und am günstigsten sprachen variköse postthrombotische und Röntgenulzera an. Höfs schätzt die Gewebsbehandlung nach Filatow als milde Reizkörpertherapie ein. Dafür sprechen leichte Temperaturen, Leukozytose, gerine Erhöhung der Schweißsekretion und vereinzelt Beschleunigung der Blut - körperchensenkungsreaktion.

Vom schweizerischen Serum- und Impfinstitut Bern wurde ein Präparat "Biostimulin Berna" herausgebracht. ARQUINT und HAUSER berichten

über die örtliche und allgemeine Anwendung desselben. Örtlich wurde es in Form von Salben und Kompressen erprobt, hauptsächlich bei Ulzera verschiedener Genese, die überraschend schnell auf die Biostimulinbehandlung ansprachen. Sie berichten mit den anderen Autoren übereinstimmend die Hebung des Allgemeinzustandes. Lokal fiel die rasche Wundreinigung und Neigung zur Epithelisierung, auch bei therapeutisch schwer zu beeinflussenden Fällen, auf. Das Präparat erwies sich als vollkommen unschädlich.

2. Die biologischen Grundlagen der Gewebstherapie

Die Heilerfolge der Gewebstherapie führt Filatow auf die biogenen Stimulatoren zurück. Sie entstehen im isolierten Gewebe, wenn es unter ungünstigen Bedingungen aufbewahrt wird. Das Gewebe erfährt dabei einen biochemischen Umbau unter Bildung der biogenen Stimulatoren, die die vitalen Reaktionen fördern. Sich an geänderte Umweltsbedingungen anzupassen ist eine im Laufe der Entwicklungsgeschichte erworbene Fähigkeit der Zellen. Filatow hebt hervor, daß nur die lebende Zelle imstande ist, biogene Stimulatoren zu bilden. Wie aus der Literatur bekannt ist, erhalten sich in kältekonservierten Geweben noch lange Zeit die Lebensprozesse. In erster Linie sprechen dafür die umfangreichen Transplantationen mit Hornhaut, die vorher konserviert wurde. Filatow und seine Schüler haben über 2000 solcher Operationen vorgenommen.

Der Einfluß der Konservierung auf die Hornhaut wurde im Laboratorium an Hand der Gewebeskultur näher untersucht:

Hornhaut wurde im Kühlschrank 1-10 Tage bei $+2-4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt. Täglich legte man ein Stück der konservierten Hornhaut dicht neben frische und stellte sie auf einer Petrischale in den Thermostaten bei 37° . Dabei ergab sich, daß bei einer Konservierung bis zu 4 Tagen die frische Hornhaut besser wuchs, und bei einer Konservierung über 4 Tage die konservierte. War sie länger als 10 Tage aufbewahrt, so trat wieder ein Wechsel ein, die konservierte stellte ihr Wachstum ein, während die frische sehr intensiv wuchs.

Eine Aktivität der Zellvermehrung konnte am 7. Tage der Kältekonservierung histologisch festgestellt werden. Nach dem histologischen Befund kann auch nach zehntägiger Konservierung nicht von einem

vollkommenen Stillstand der Lebenprozesse gesprochen werden.

Gewebe behalten also bei tiefer Temperatur ihre Lebensfähigkeit, ja sie erhöht sich um den 6. Konservierungstag, wie der folgende Versuch zeigt. Am enukleierten Kaninchenauge kratzte man Epithel ab und stellte den Zeitpunkt der Regeneration fest. Bei einer Temperatur zwischen $14-37^{\circ}$ setzte alsbald Regeneration ein, dagegen erst am 6. Tage, wenn die Hornhaut bei $+4^{\circ}$ aufbewahrt wurde.

Die lebende Zelle ist imstande, Supravitalfarben unter Granulabildung zu entmischen. An der konservierten Hornhaut des Frosches stellte sich am 5. Konservierungstage eine bedeutend stärkere Granulabildung ein als bei frischer Hornhaut. Auch wenn die Zellen die Fähigkeit zur Granulabildung schon verloren haben, sind sie noch am Leben, wie ein anderer Versuch zeigt: Einem Kaninchen wurde ein Ohr abgeschnitten und mehrere Tage konserviert. Wie die Färbung ergab, konnte das Gewebe Vitalfarben nicht mehr entmischen. Es erfolgte aber trotzdem noch eine Anheilung eines Hautlappens des konservierten Ohres an dem erhalten gebliebenen Ohr. Die Haare des transplantierten Lappens wuchsen dichter und intensiver als in der Umgebung des Transplantates. Das Gewebe war also am Leben geblieben, ja die Lebensprozesse erfuhren eine Intensivierung. Das gleiche beweist ein anderer Versuch: Einer Kaulquappe schnitt man beide Anlagen der hinteren Extremität ab. Eine Extremität implantierte man sofort wieder an ihrer alten Stelle, während die andere 2 Tage in den Kühlschrank gelegt wurde. Nach 14 Tagen war die konservierte Anlage in der Entwicklung viel weiter fortgeschritten als die sofort wieder implantierte.

Über ihre Ergebnisse bei der Gewebszüchtung mit biogenen Stimulatoren berichten ALTSCHUL und FEDOR. Nach der klassischen Methode Carrels züchteten sie Herzstückchen von 9 Tage alten Hühnerembryonen. Um ihr Wachstum anzuregen, setzten sie Preßsaft von frischen Hühnerembryonen zu. In einer anderen Versuchsreihe gaben sie Preßsäfte von Hühnerembryonen, die 7-10 Tage im Eisschrank bei $+4^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt worden waren. Sonst herrschten die gleichen Versuchsbedingungen. Die Versuchsreihe mit den Extrakten aus konservierten Embryonen wies ein signifikantes Wachstum auf. Degenerative Zellveränderungen waren in beiden Versuchsreihen gleich. In keinem Fall wurden abnorme Zellteilungen bemerkt.

Wie Filatow weiter entdeckte, entstehen biogene Stimulatoren in jedem Gewebe, auch in pflanzlichem. Die ungünstigen Milieubedingungen können verschiedener Art sein. Aus Pflanzenblättern, die 12 Tage im Dunkeln bei niedriger Temperatur aufbewahrt wurden, stellte Filatow nach dem gleichen Verfahren, nach dem er auch die Plazentaextrakte herstellte, Aufschwemmungen her.

Aus destilliertem Seeschlamm konnte er einen wirksamen Extrakt entwickeln, der die gleichen heilenden Eigenschaften aufwies, wie der aus tierischem und pflanzlichem Material. Das der Schlamm aus Mikroorganismen und Mikrofauna besteht, lag der Gedanke nahe, daß sich biogene Stimulatoren in ganzen lebenden Organismen unter ungünstigen Lebensbedingungen, wie sie sicherlich bei der Schlammmentstehung gegeben sind, bilden. Das destillierte Schlammprodukt war eiweiß- und hormonfrei. Auch beim Warmblüter konnte er den Beweis dafür liefern.

Der geschorene Rücken eines Kaninchens wurde einmalig auf einem Bezirk von 6-8 cm mit 1280 r in 24 Minuten bestrahlt. Während und 24 Stunden nach der Bestrahlung wurden dem Kaninchen Haut oder Blut entnommen zur Herstellung eines Extraktes. Als Testobjekt wurde die Regeneration von Hautdefekten betrachtet. Die hergestellten Extrakte führten aber zu keiner beschleunigten Defektheilung, im Gegenteil, sie brachten eine Hemmung der Regeneration mit sich. Nach 3 Wochen hergestellte Extrakte aus Haut und Blut der röntgenbestrahlten Tiere hatten eine erhöhte stimulierende Aktivität. Blutextrakte drei Wochen nach der Bestrahlung und solche, die durch Kühlagerung eines nichtbestrahlten Tieres hergestellt worden waren, erwiesen sich als gleich wirksam. Ähnlich wurde mit der ultravioletten Bestrahlung verfahren. Die stärkste heilende Wirkung wurde beobachtet bei Implantationen von Hautstückchen, die entfernt der Bestrahlungsstelle am 10. Tage nach der Bestrahlung herausgeschnitten worden waren.

Die Aktivität der Extrakte aus Haut und Blut, die zu verschiedenen Zeitpunkten der Bestrahlung hergestellt worden waren, wurde an der Beschleunigung der Hefegärung getestet. 3-5 Tage nach der Bestrahlung hergestellte Blutextrakte erwiesen sich am aktivsten, während die Hautextrakte 10 Tage nach Bestrahlung höchste biologische Aktivität zeigten.

Die biogenen Stimulatoren werden mit biologischen Tests nachgewiesen durch:

1. Beschleunigung der Heilung von Hautdefekten bei Tieren,
2. Verstärkung von Gärungsprozessen und Vermehrung der Hefe,
3. Beschleunigung der Samenkeimung und des Pflanzenwachstums,
4. Steigerung der Fermentaktivität,
5. Verstärkung der Atmung und Resorptionsfähigkeit der Pflanzen.

Zu 1.: Auf dem Rücken einer Maus wird ein 5 mm, oder an einem Kaninchenohr ein 14 mm im Durchmesser großer, runder Hautbezirk herausgeschnitten. Die Tiere bekommen dann Injektionen von Gewebspräparaten, die Kontrollgruppe physiologische Kochsalzlösung. Je nach der Differenz der Defektheilung zwischen der Kontroll- und der Testgruppe wird auf die Wirksamkeit des Gewebspräparates geschlossen.

Zu 2.: Extrakte aus kaltkonservierter Hefe erwiesen sich als höchst aktive Präparate. Es war zur Bildung biogener Stimulatoren gekommen. Die treibende Kraft überstieg die der Frischhefe um 10-30 %.

Zu 3.: Auf botanischem Gebiet wurde eine Verstärkung des Wachstums, eine Beschleunigung der Bewurzelung sowie eine Ertragshebung landwirtschaftlicher Kulturen beobachtet. Die Behandlung von Baumwollsaamen mit Aloeblätterextrakt vermehrte den Ernteertrag um 15-20 %. Ähnliche Erfahrungen machte man mit Getreide, Kartoffeln und Tomaten.

Zu 4.: Durch längere Lagerung büßen Fermente wie Gossypain (ein Proteinaseferment) ihre Aktivität ein. Seine alte Wirksamkeit erhielt es wieder durch einen Extrakt aus kühlgelagerten Baumwollkeimen, während frische Pflanzenextrakte diese Wirkung nicht ausüben. Selbst wenn das Ferment noch voll aktiv war, konnte seine Wirksamkeit mit dem Extrakt heraufgesetzt werden. Eine andere bedeutsame Aussage läßt sich im Zusammenhang mit der Fermentaktivität machen. Im Blut von Kranken, die mit Gewebspräparaten behandelt worden waren, fand sich eine Steigerung der Katalaseaktivität. Damit ist ein weiterer Hinweis für die Beurteilung der Gewebstherapie gegeben.

Zu 5.: Aloeblätter wurden bei $+2-4^{\circ}\text{C}$ in Dunkelheit konserviert. Untersuchungen fanden am 5., 15., und 20. Konservierungstage statt. Die Untersuchungsergebnisse wiesen folgendes Bemerkenswerte auf: Verringerung des p_{H} , Erhöhung der Jodresorptionsfähigkeit, also Anhäufung der ungesättigten Verbindungen, und eine Zunahme des Rest-N.

In seiner Veröffentlichung weist Filatow immer wieder darauf hin, daß biogene Stimulatoren das Produkt lebender Zellen sind, die in ihrem

Stoffwechsel gestört sind, und nicht Produkte toter Gewebe. Sicherlich findet eingewisser Zerfallprozeß während der Konservierung statt, aber Filatow ist der Meinung, daß wirklich tote Gewebe, die keinerlei Stoffwechsel mehr aufweisen, auch keine biogenen Stimulatoren bilden können, welche eben nur bei einem gestörten, aber immerhin noch funktionierenden Stoffwechsel entstehen. Ungünstige Einwirkungen bedingen Stoffwechselstörungen in den betroffenen Geweben. Die biogenen Stimulatoren sind chemische Produkte dieser Stoffwechselstörungen und reichern sich in jenen Geweben an. Die Stoffwechseländerungen erstrecken sich auf alle drei Grundstoffe: Fette, Eiweiß und Kohlehydrate im Sinne einer unvollständigen Oxydation. In mehreren Experimenten hat man einen näheren Einblick in die chemischen Veränderungen zu gewinnen versucht. Ochsenaugen wurden bei $+4^{\circ}\text{C}$ im Eisschrank aufbewahrt und dann in verschiedenster Hinsicht chemisch untersucht. Als hauptsächlichster Untersuchungsbefund konnte eine Veränderung der stickstoffhaltigen Substanzen ermittelt werden. Die unlöslichen Eiweißstoffe betragen in der frischen Hornhaut 85 % aller stickstoffhaltigen Substanzen. In den ersten Tagen der Konservierung wurde eine oberflächliche Autolyse beobachtet, während der N-Gehalt der löslichen Eiweißkörper um die gleiche Zeit ansteigt, im weiteren Verlauf aber sinkt. Der N-Rest steigt um den 5. Tag leicht, an den nächsten Tagen stark an. Intermediäre Stoffwechselprodukte, wie Milchsäure, Ketonkörper und Ascorbinsäure erfahren um den 6.-8. Tag eine Anreicherung.

In einem anderen Versuch, bei dem Ochsenaugen 14 Tage bei $+2-5^{\circ}\text{C}$ aufbewahrt worden waren, ergaben die Untersuchungen folgendes: Erhaltung der Fermentaktivität (Proteinase, Lipase, Katalase), Katalase und Lipase waren in ihrer Aktivität am 8. Konservierungstage sogar erhöht, Glykogensynthese aus Glukoselösung war möglich.

Aus der Literatur ist bekannt, daß sich im geschädigten Gewebe eine Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte vollzieht. Von russischen Autoren wird vermutet, daß sich bei tiefen Temperaturen durch Desaminierung und darauffolgende Oxydierung Dikarbonsäuren anhäufen, z.B. aus Asparaginsäure Apfel-, Fumarin- und Bernsteinsäure; aus Phenylalanin Zimtsäure und aus Thyrosin Paraoxykumarinsäure. Besondere Bedeutung mißt man der Zimtsäure zu und den Huminsäuren, die in geringen Mengen gefunden wurden.

Filatow betrachtet die biogenen Stimulatoren als zusammengesetzte Stoffkomplexe, deren einzelne Komponenten man in folgende Gruppen organischer Säuren einordnen kann:

1. Dikarbonsäuren und Dikarbonoxysäuren der Fettreihe,
2. ungesättigte aromatische Säuren,
3. aromatische Säuren mit hohem Molekulargewicht.

Damit ist die Zusammensetzung der biogenen Stimulatoren keineswegs erschöpft. Nach Ansicht Filatows wirkt am stärksten stimulierend das Stoff-"Bucket", das sich bei der Konservierung bildet.

Die physikalisch-chemischen Eigenschaften der biogenen Stimulatoren sind:

1. Wasserlöslichkeit,
2. Hitzebeständigkeit; die biogenen Stimulatoren bewahren bei Erhitzung bis zu 120°C eine Stunde lang ihre Aktivität,
3. sie lassen sich zum Teil mit Wasserdampf destillieren,
4. sie sind weder Eiweißkörper noch Fermente.

Erkrankungen des Organismus sieht Filatow in einer Hemmung der Bildung der biogenen Stimulatoren. Ein pathologischer Prozeß von entsprechender Dauer und Intensität kann zu einer verstärkten Bildung der biogenen Stimulatoren führen. Durch ihr plötzlich vermehrtes Auftreten läßt sich die Krise im Verlauf einer Infektionskrankheit erklären. Blutextrakte, während der Krise einer Infektionskrankheit gewonnen, besitzen eine erheblich größere biologische Aktivität als Extrakte aus frischem Blut.

Verstärktes Wachstum etiolierter Pflanzen und weitgehend der Nutzen der Düngung des Bodens mit Humus ist auf biogene Stimulatoren zurückzuführen.

Eine Steigerung der Gewebsatmung an Ehrlich schem Mäuseaszites durch die biogenen Stimulatoren fand WEIS bei Stoffwechselmessungen im Warburggerät. Der Oxydationsstoffwechsel war bis 90 % erhöht. Die Gewebsextraktivstoffe stellte sie aus Plazenta nach den Vorschriften Filatows her.

Im Folgenden seien noch ein paar Hinweise auf die Präparate Kinetin und Cortison gegeben. Die Ausführungen, die einige Gedanken aus der umfangreichen Literatur dieser Präparate bringen, erheben keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit.

3. Hyaluronidase

Die Grundsubstanz der mesenchymalen Gewebe setzt sich aus Polysaccharidsäuren zusammen. Durch Abbau dieser Polysaccharidsäuren erhält man die Hyaluronsäure. Sie findet sich in der Haut, im Nucleus pulposus, im Glaskörper und in der Cornea des Auges, im Bindegewebe, Drüsenstroma und in der Wand der Blutgefäße. Zur Aufspaltung der Hyaluronsäure besitzt der Organismus ein eigenes Ferment, die Hyaluronidase. Das Ferment wurde bis jetzt im Hoden, Nebenhoden, Milz, Hypophyse, Haut, Gehirn, Leber und Nieren gefunden.

Aufmerksam wurde man auf das Ferment, als man Stierhodenextrakt mit einer Farblösung unter Kaninchenhaut spritzte und eine auffallend schnelle Diffusion der Farbe beobachtete. Diese Wirkung der Hyaluronidase bezeichnete man als "spreading"-Effekt. Der Abbau der Hyaluronsäure durch die Hyaluronidase geht mit einem Viskositätsverlust des Gewebes vor sich, der die schnelle Ausbreitung der Flüssigkeit erlaubt.

Der Hyaluronsäure schreibt man die Fähigkeit zu, Wasser binden zu können. Sie ist daher von Bedeutung für den Wasserwechsel im Gewebe. Viele Untersuchungen sind in diesem Zusammenhang gemacht worden. BRAUN und WEBER führten in Analogie zu dem Durchströmungsversuch nach Trendelenburg gleiche bei Mäusen und Ratten durch. Sie registrierten bei Hyaluronidase eine um 130 % höhere Tropfenzahl als im Kontrollversuch. Daneben kam eine ausgedehnte Ödembildung zur Beobachtung. Das Ergebnis führen sie auf eine erhöhte Gewebs- und Gefäßpermeabilität sowie Gefäßdilatation zurück. Neben einer fermentativen Hydrolyse der Hyaluronsäure dürfte auch noch eine Verminderung der Oberflächenspannung eine Rolle spielen. Je kleiner die Oberflächenspannung einer Flüssigkeit ist, desto leichter durchwandert sie Membrane. Ebenso könnte es hier zwischen Blut- und Gewebsflüssigkeit sein. Als Grund für Widersprüche zu anderen Autoren geben sie Verunreinigung mit Histamin und Tyramin an. In diesem Sinne berichten BENDITT und Mitarbeiter, daß nach Reinigung der Hyaluronidasekomponente eine Gefäßpermeabilität zu vermissen ist.

Zu dem Ergebnis einer Vasodilatation kommt auch KORTIN in seinen Untersuchungen. Elektrodermatometrische Hautmessung nach subkutaner Injektion von Hyaluronidase ergab eine um 3°C höhere Hauttemperatur als nach Vergleichsinjektionen mit Kochsalzlösung. Die Ursache

dürfte in dem vermehrten Zufluß von seiten der Arteriolen und kleinen Arterien liegen.

Von Denk wurde mittels der Entrancemethode festgestellt, daß die Entrance nach Hyaluronidase um 75 % gesteigert ist.

Wichtige Erkenntnisse hat BOYEN in ihren Untersuchungen gewonnen. Bei subkutanen Infusionsversuchen genügte bereits die Dosis von 0,25 Scheringeinheiten, um eine Einlaufsbeschleunigung von 30 % zu erzielen. Eine Erhöhung der Dosis bis zu 100 Einheiten brachte nur noch eine unwesentliche Steigerung mit sich.

GEYER und KEIBL stellten vergleichende Untersuchungen über die Resorptionsbeschleunigung von Sulfonamiden an. Nach subkutaner Injektion von Globucid machten sie quantitative Blutuntersuchungen. Sie fanden bei Hyaluronidasezusatz einen schnelleren Anstieg und einen höheren Gipfelpunkt des Globucids im Blut. Für die Versuche bedienten wir uns des Präparates "Kinetin" der Firma Schering A.G., Berlin.

4. Cortison

Das Cortison wird in der Nebennierenrinde gebildet. Es gehört zu den Glukocorticoiden. Zu seinen Funktionen zählen u. a. die Phosphorylierungsvorgänge im Muskel, Beeinflussung des blutbildenden Systems und Hemmung der Hyaluronidase. Das Cortison ist also gewissermaßen der Gegenspieler der Hyaluronidase. BENDITT und Mitarbeiter fanden eine erkennbare Hemmung der Gefäßpermeabilität nach intravenösen Gaben von Hyaluronidase, wenn vorher eine 48-stündige Vorbehandlung mit Cortison stattgefunden hatte.

In der Medizin findet Cortison als Substitutionspräparat bei Nebennierenausfällen und bei allergischen und hyperergischen Reaktionen Anwendung, z. B. bei Asthma und Rheumatismus. Bemerkenswert ist die entzündungshemmende Eigenschaft des Cortisons. Der negative Ausfall der Tuberkulinprobe unter Cortisoneinfluß ist auf die antiphlogistische Wirkung des Cortisons zurückzuführen. Aus diesen Zusammenhängen ist die kapillarabdichtende Wirkung zu verstehen. Die Auswanderung von Leukozyten und die Entstehung von Ödemen wird vom Cortison verhindert.

GEYER und KEIBL konnten im Stauversuch nach Landis diese Feststel-

lungen bestätigen. Unter Cortisoneinfluß verzeichneten sie eine erhebliche Verminderung des Eiweiß- und Flüssigkeitsverlustes an Hand der Hämatokrit- und Serumeiweißbestimmung. Sie folgern eine hormonale Schutzwirkung an den Kapillarwänden. Verwendet wurde bei unseren Versuchen das Präparat "Adreson" der Firma Orgapharm G.m.b.H., München-Pasing.

5. Die Bedeutung der Gewebe für die Ausscheidung.

Allgemein bekannt ist die Aufgabe der Nieren für die Konstanterhaltung der Blutzusammensetzung. Eine viel größere Wirksamkeit binnen kurzer Zeit entfalten die Gewebe, die große Mengen Wasser an sich binden und so den Kreislauf vor Überlastung schützen. Die Gewebe saugen gleichsam wie ein Schwamm das Wasser auf und geben es je nach der Nierenfunktion in das Blut ab. Besonders wasserspeichernd sind nach VOLHARD: Muskulatur, Haut, Unterhautzellgewebe und RES. NONNENBRUCH beschreibt einen Versuch, der die Wirkungsweise der Gewebe veranschaulicht. Er spritzte je einem normalen und einem entnierten Kaninchen 40 ccm Ringerlösung i.v. Schon nach zwei Stunden wies die Blutzusammensetzung bei beiden Tieren wieder normale Werte auf. Bei dem normalen Tier war die Ausscheidung durch die Nieren erfolgt, während bei dem entnierten Tier die Gewebe die Blutzusammensetzung normalisierten.

HESS machte bei seinen Versuchen die Beobachtung, daß auf eine Blutdruckerhöhung eine Bluteindickung folgte, wie auch PFLANZ feststellte, daß Blutdruck, Durchblutung und Strömungsgeschwindigkeit die Flüssigkeitsverschiebung mitbestimmen.

Den Kapillarendothelien schreibt PLEHN resorptive und sekretorische Fähigkeiten zu, die die Austauschvorgänge zwischen Blut und Gewebe bewerkstelligen.

Ein anderer Umstand ist für die Diurese von Einfluß, die Stoffwechselvorgeschichte der Gewebe. Einen entsprechenden Versuch hat OEHME durchgeführt. Er fütterte eine Gruppe Tiere mit feuchtem Futter, eine andere Gruppe mit trockenem. Am folgenden Tag führte er einen Wasserversuch durch. Dabei kam es bei den Tieren mit der feuchten Vorperiode zur Diurese, obwohl bei beiden Tiergruppen das Blut hydrämisch wurde. Es war auch keine wesentliche Änderung bei entnervten Tieren

zu verzeichnen. Ausschlaggebend war die feuchte oder trockene Vorperiode.

B. Die Experimente mit den beschriebenen Präparaten

1. Zur Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollte die Harnausscheidung nach Injektion von Gewebsextraktivstoffen geprüft werden. Es sollte geklärt werden, ob eine Mehrausscheidung oder Retention von Wasser beim akuten Versuch (24 Std.) zu verzeichnen ist. Wie aus der Literatur hervorgeht, schreibt man dem Mesenchym bei Anwendung von Gewebsextraktivstoffen größte therapeutische Wirksamkeit zu. Auch Kosakow beschreibt den Lysateffekt als eine Wirkung des Dispersitätsgrades der kolloidalen Systeme. Vielleicht tritt eine Änderung im Wasserhaushalt durch eine allgemeine Auflockerung der Interzellulärsubstanz und Änderung des Lymphabflusses oder durch eine Verschiebung der Kittlinien im Bindegewebe ein. Möglicherweise spielt eine Permeabilitätsänderung der Gefäßendothelien eine Rolle. Wie aus der angeführten Literatur hervorgeht, wäre auch noch denkbar, daß durch die Vitalitätssteigerung, die die Gewebsextraktivstoffe mit sich bringen, der Wasserhaushalt des Organismus beeinflußt wird. Diese hier kurz aufgeführten möglichen Effekte der Gewebsextraktivstoffe könnten eine Verschiebung des Wasserhaushaltes nach irgend einer Seite, sei es im Sinne einer Retention oder einer Mehrausscheidung, mit sich bringen. Sinn dieser Arbeit war nun, die Frage zu klären, ob eine Änderung im Wasserhaushalt eintritt, und wenn dies der Fall ist, welchen Umfang dieselbe hat.

In Anlehnung an die Filatow'sche Arbeit wurden Gewebsextraktivstoffe hergestellt. Außer einem Präparat, das die Gesamtfraktion enthielt, waren solche mit vorwiegend kreatinin- und harnstoffhaltiger Komponente auf ihre Wirksamkeit zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurden Versuche mit weiblichen Meerschweinchen durchgeführt.

Die Methode bestand darin, den Gewebsextraktivstoff mit 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung den Tieren subkutan unter die Rückenhaut zu spritzen, und die Urinmengen, die in den nächsten 24 Stunden ausgeschieden wurden, zu messen.

Zur 24-Stunden-Ausscheidung wurden die Tiere in Stoffwechselkäfige von 20 cm Durchmesser und 20 cm Höhe gesetzt. Für einen Versuch waren 6 Gruppen zu je 3 Tieren vorgesehen: Neben einer Kontrollgruppe 3 Gruppen, die mit je einer Fraktion des Gewebsextraktivstoffes gespritzt werden sollten. Die 5. und 6. Gruppe sollten mit Kinetin (ein Hyaluronidasepräparat) bzw. Cortison als weitere Vergleichsmöglichkeit gespritzt werden. Von der mit Kinetin gespritzten Gruppe wurde eine Mehrausscheidung in den ersten Stunden gegenüber der Kontrollgruppe erwartet, während bei der mit Cortison gespritzten Gruppe eine verminderte Diurese eintreten sollte.

Die Wassermenge wurde den Tieren in einer Injektion unter die Rückenhaut im Bereich der oberen Winkel der Schulterblätter und der letzten Halswirbel verabreicht. Die physiologische Kochsalzlösung und der zu prüfende Gewebsextraktivstoff (oder das Kinetin oder Cortison) wurden zusammen in eine Spritze aufgenommen. Voraussetzung für die Aussage über die Wirksamkeit der Präparate war, unter gleichen Bedingungen, in 24 Stunden gleich große Ausscheidungen aus allen sechs Käfigen zu erhalten. Für die Zahl von drei Tieren pro Käfig entschlossen wir uns, weil so auch eine geringe Wirksamkeit des Präparates zum Ausdruck kommen würde, das die jeweilige Abweichung von der Normalausscheidung (falls diese für alle Käfige gleich ist) verdreifacht würde.

In der Literatur waren keine Hinweise über einen ähnlichen Versuch zu finden. So bestand die Hauptaufgabe darin, die Versuchsbedingungen herauszufinden, unter welchen es möglich ist, die Wirksamkeit der Präparate zu prüfen.

2. Eigene Untersuchungen

Die Versuche erstreckten sich zunächst nur auf die physiologische Ausscheidung. Wir verteilten je 3 Tiere auf 6 Stoffwechselkäfige. Dabei wurde Wert darauf gelegt, daß die Summe der Gewichte der 3 Tiere, die in einem Käfig waren, in allen 6 Käfigen gleich war. Im Durchschnitt wogen je 3 Tiere 1050g. Die Differenz zwischen den Summen gewichten war nie größer als 100 g, meist nur 50-60 g, also 10 % Differenz und weniger. Vor und nach jedem Versuch wurde jedes Tier gewogen (auf einer Briefwaage mit 500 g Höchstgewicht auf 5 g genau). Alle Versuche wurden um 8 Uhr begonnen und dauerten bis 8 Uhr des

folgenden Tages. Die Messung der ausgeschiedenen Urinmengen erfolgte in 2 stündlichem Abstand von 8-20 Uhr, dann wieder um 8 Uhr des nächsten Tages. Die im Versuch stehenden Tiere wurden um 9 Uhr gefüttert. Die angegebenen Zeiten wurden bei allen Versuchen genau eingehalten.

Bei den ersten physiologischen Ausscheidungsversuchen wurden an jeden Käfig 300 g Runkelrüben verfüttert. Wie die ersten Ergebnisse zeigten, war bei einer durchschnittlichen Ausscheidungsmenge von 250 ccm in 24 Stunden pro Käfig eine Differenz von 60 ccm, das sind 24 %, zu verzeichnen. Für unsere Zwecke war diese Fehlbreite natürlich zu groß.

Ausgehend von den Beobachtungen Oehmes gingen wir dazu über, die Tiere in einer "Vorperiode" zwei Tage lang mit 300 g Rüben täglich zu füttern, und zwar im Stoffwechselkäfig. Am zweiten Tag wurde die Urinmessung vorgenommen. Die Differenz verringerte sich von 60 auf 40 ccm bei gleichen Ausscheidungsmengen. Daraufhin schränkten wir die Rübenmenge des 2. Tages von 300 g auf 250 g und später auf 200 g ein, in der Annahme, die große Flüssigkeitsmenge, die in den Rüben enthalten ist, bringe eine Wasserbelastung für die Tiere mit sich, die Unregelmäßigkeiten im Wasserhaushalt hervorriefen. Die Differenz konnten wir aber auf diese Weise nicht entscheidend beeinflussen.

Zwei Möglichkeiten boten sich uns, das Ergebnis zu verbessern: Die Tierzahl auf 2 Meerschweinchen einzuschränken, oder die Vorperiode zu verlängern. Beide wendeten wir an.

Die Vorperiode erstreckte sich also über 2 Tage. Am 1. Tag fütterten wir 200 g Rüben und ungefähr 50 g Heu. Diese Menge Heu ist notwendig, um die Tiere bei ihrem Gewicht zu halten. Am nächsten Tag fütterten wir wieder 200 g Rüben und Heu je dem Gewicht der Tiere entsprechend, d.h. wir versuchten, die Tiere in allen Käfigen auf das gleiche Gewicht zu bringen. Am 3. Tag, dem Versuchstag, gaben wir nur 200 g Rüben und kein Heu. Die Fütterung von Heu oder Hafer, zusätzlich zu den Rüben, am Versuchstag, verschlechterte das Ergebnis ganz entscheidend. Der Gewichtsverlust der Tiere, der dadurch entstand, daß diese am Versuchstag nur mit Rüben gefüttert wurden, war bei weitem das geringere Übel. Die alle 2 Stunden von jedem Käfig gemessenen Urinmengen wiesen untereinander viel zu große Differenzen auf, als daß man daraus hätte Rückschlüsse ziehen können. Endgültig entschlossen wir uns, den abgesonderten Harn alle 4 Stunden zu messen.

Die Fehlerquellen für die verschieden großen Ausscheidungsmengen können einmal im Futter, d. h. in einem wechselndem Wassergehalt der Rüben, und zum anderen bei den Tieren liegen. Bei den Tieren insofern, als ein Tier mehr Wasser im Gewebe gespeichert haben kann, ein anderes weniger. Diese Fehlerquellen sollten durch das tägliche Wiegen und durch die Vorperiode beseitigt werden. Auch außerhalb der Versuche wurden die Tiere mit Rüben und Heu gefüttert. Die Ernährung während eines Versuches brachte für die Tiere also keinerlei Umstellung mit sich.

Wir mußten also versuchen, möglichst gleich große Wassermengen in Form der Rüben zu geben. Wie sich bei den ersten Versuchen herausstellte, fressen die Meerschweinchen die Rübenschale nicht, was bei 100 g Rüben 10-15 g ausmachen kann. Außerdem besteht ein Unterschied in Bezug auf den Wassergehalt zwischen dem Teil einer Rübe, der im Boden steckt, und dem blättertragenden über der Erde befindlichen Teil. Letzterer ist mehr oder weniger verholzt und wird je nach dem Grad der Verholzung von den Meerschweinchen verschmäht. Der verholzte Teil macht knapp ein Drittel einer Rübe aus. Die Tiere, die im Versuch standen, fütterten wir mit geschälten Rüben, nachdem der verholzte Teil weggeschnitten worden war.

Es gibt zwei Sorten von Runkelrüben. Die eine ist rotschalig und hat einen Wassergehalt von 80 %, während die andere Sorte gelbschalig ist und einen Wassergehalt von 90 % hat. Diese Werte gelten in besonderem Maße für die Frühjahrsmonate, während in den Herbstmonaten der Unterschied im Wassergehalt nicht so groß ist. Für die Versuche verwendeten wir rotschalige Rüben. Die einzelnen Fehlerquellen sind für sich allein nur von geringer Bedeutung für das Ergebnis, in ihrer Gesamtheit sicherlich von großem Einfluß auf die Ausscheidungsmenge.

Die folgende Tabelle zeigt einen Versuch, der mit der oben beschriebenen Anordnung durchgeführt wurde.

Vorperiode:	Am 16. V.	200g Rüben und 50g Heu
	Am 17.V.	200g Rüben und Heu je nach Gewicht
	Am 18.V.	200g Rüben.

Kfg.	Präp.	T.No.	Gewicht am				19.	h ^g	h ¹²	h ¹⁶	h ²⁰	12-Std. Aus.	h ^g	24-Std. Aus.
			16.V	17.	18.	19.								
1	Ktr.	178 141	410) 410)	435) 360)	425) 385)	810 360)	400) 760	0	46	60	40	146	49	195
2	w	123 109	410) 390)	410) 375)	400) 390)	790 390)	370) 725 355)	0	36	68	50	154	64	218
3	r	127 149	390) 420)	360) 430)	380) 420)	800 390)	355) 745 390)	0	51	80	50	181	40	221
4	wr	199 158	390) 410)	360) 380)	390) 400)	790 400)	350) 720 370)	0	41	66	60	167	46	213
5	C	182 115	370) 410)	370) 400)	385) 420)	805 420)	345) 730 385)	0	66	62	56	184	40	224

Erklärungen zur Versuchstabelle: In der ersten Spalte sind die Nummern der Käfige angeführt, in der zweiten die einzelnen Versuchspräparate: Die Kontrolltiere, die nur mit physiologischer Kochsalzlösung gespritzt wurden, dann drei Fraktionen von Gewebsextraktivstoffen, und als letztes Cortison. Alle Tiere trugen Ohrclips, sodaß sicher gestellt war, daß ein Tier nur wöchentlich einmal zu einem Versuch herangezogen wurde. Die Nummern dieser Tiere sind in der dritten Spalte aufgeführt. Die folgenden vier Abteilungen enthalten die Tiergewichte in Gramm, dahinter die Summengewichte. In den letzten Spalten sind die verschiedenen Urinmengen angegeben (in ccm). Der Versuch begann um 8 Uhr, gemessen wurde um 12, 16 und 20 Uhr; dann folgt die Summe der Ausscheidungsmengen der ersten 12 Stunden. In der folgenden Spalte ist die Ausscheidungs menge der Nacht angeführt und in der letzten die Gesamtmenge des in den 24 Stunden abgesonderten Urins.

Für einen Versuch waren insgesamt 10 Injektionen von je 20 ccm zu machen. Dank der freundlichen Assistenz zweier Helfer konnten die Injektionen gewöhnlich innerhalb von 20 Minuten gemacht werden. Die Spritzen waren aber längstens in 30 Minuten verabreicht, also einer, gegenüber 24 Stunden nicht ins Gewicht fallenden Zeit. Mit dieser Versuchsanordnung wurden insgesamt sieben Versuche durchgeführt; es waren also 70 Meerschweinchen daran beteiligt, wovon 6 eingingen. Alle Versuche hatten ähnliche Ergebnisse, wie der oben dargestellte.

Aus den Ergebnissen läßt sich wohl erkennen, daß die verwendeten Präparate keine großen Unterschiede zwischen den Ausscheidungsmengen bewirken. Allerdings lassen sich mit dieser Versuchsanordnung sehr kleine Abweichungen nicht erfassen.

Da inzwischen die Sommermonate gekommen waren, erstrebten wir, mit Grünfütterung brauchbare Versuchsbedingungen zu schaffen. Trotz immer längerer Vorperiode, schließlich bis zu 6 Tagen, waren die Ungenauigkeiten ungefähr doppelt so groß wie bei Rübenfütterung. Der Wassergehalt der einzelnen Gräser und Kräuter ist zu unterschiedlich, al daß man ihn für diese Zwecke hätte berechnen können. Nach einem Monat wurden die Versuche mit Grünfütterung ergebnislos abgebrochen.

Mit der neuen Rübenernte erprobten wir eine neue Versuchsanordnung: In jeden Käfig kam nur ein Meerschweinchen. Die Zahl der Käfige erhöhten wir auf 8 und nach einiger Zeit auf 10. Für einen Versuch waren

5 Tiere als Kontrolle vorgesehen, die restlichen 5 als eigentliche Versuchstiere. Diese letzteren sollten alle mit demselben Präparat gespritzt werden. Das Ergebnis eines Versuches wurde errechnet durch Addition der 24-Stunden-Ausscheidungsmengen der 5 Tiere in den Kontrollkäfigen gegenüber der Gesamtausscheidung der 5 Tiere in den Versuchskäfigen.

Zunächst mußten wir erst wieder physiologische Ausscheidungsversuche machen, um die günstigsten Voraussetzungen und die Fehlerbreite der neuen Anordnung zu finden.

Als Versuchsgewicht für die Meerschweinchen wählten wir 375-390 g. Bei den früheren Versuchen kompensierten wir u.U. das hohe Gewicht eines Tieres mit dem niedrigen Gewicht eines anderen, um möglichst gleiche Gewichte in allen Käfigen zu haben. Da am Versuchstag nur Rüben gefüttert wurden, gingen die leichten Tiere meistens ein, da sie keine Kraftreserven hatten. Als Todesursache kommt auch noch die Kreislaufüberlastung infrage, die die Injektion von 20 ccm Flüssigkeit mit sich brachte, und der die schweren Tiere durch ihre Fettpolster und anderes wasserbindendes Gewebe eher gewachsen sind. Größenmäßig besteht kein Unterschied zwischen einem 300 g schweren Meerschweinchen und einem 380 g schweren. Der Gewichtszuwachs dürfte in erster Linie auf der Vermehrung der Fettpolster beruhen. Bei den, mit dieser endgültig beibehaltenen Methode gemachten Versuchen, bei denen insgesamt 250 Tiere gespritzt wurden, gingen nur zwei ein.

Auch die übrigen Versuchsbedingungen wurden neu gestaltet: Die Vorperiode schränkten wir wieder auf einen Tag ein. (Die zweitägige Vorperiode hatte keine besseren Ergebnisse erbracht.) Von den Rüben wurde, wie bisher, nur der geschälte Wurzelteil verwendet. Wir verfütterten am Tag der Vorperiode, sowie am Versuchstag 80 g pro Tier. Diese Menge wurde auf Grund der bisher gemachten Beobachtungen festgesetzt. Voraussetzung für die Verwertung der Ausscheidungsmenge im Sinne der Arbeit, war, daß die in Form der Rüben gebotene Wassermenge restlos aufgenommen wurde. Das war von gleicher Wichtigkeit für die Vorperiode, deren Sinn es ja ist, die Tiere hinsichtlich ihres Gewebswassers auf ein gleiches Niveau zu bringen. Dieses Problem bestand, solange als zwei oder drei Tiere in einem Käfig waren nicht, es blieb nie ein Rest Rüben zurück. War eines der Tiere einmal freßunlustig,

dann sorgte schon sein Stallgefährte dafür, daß nichts übrig blieb. Weniger als 80 g zu geben schien uns wegen der damit verbundenen noch größeren Gewichtsabnahme nicht ratsam, Die Versuche gaben uns recht: Es blieb selten ein Rest von den Rüben übrig.

Zusätzlich zu den Rüben wurde am Tag der Vorperiode Heu gefüttert. Die Menge richtete sich nach dem Gewicht des Tieres und nach der Qualität des Heues. Einem Meerschweinchen, das 390g oder mehr wog, wurde natürlich weniger gegeben, als einem, das nur 370g wog. Wenn man erst einmal mehrere Monate lang täglich die Gewichtsbewegungen der Meerschweinchen anhand der Menge und Güte des Futters verfolgt hat, bekommt man von selbst das richtige Fingerspitzengefühl dafür. Natürlich kam es immer wieder vor, daß Tiere am Versuchstag über 390g oder unter 375g Gewicht hatten. Es erwies sich daher als zweckmäßig, mehr als zehn Tiere in die Vorperiode aufzunehmen, um die Tiere mit zu hohem oder zu niederem Gewicht aus dem Versuch herausnehmen zu können.

Bei der Verteilung auf die Kontroll- und Versuchskäfige achteten wir darauf, daß einem Meerschweinchen in einem Kontrollkäfig ein gleichschweres in einem Versuchskäfig entsprach. Die Summe der fünf Tiergewichte der Kontrollkäfige differierte von der der Versuchskäfige nie mehr als um 10 g.

Die Urinmessung erfolgte wieder um 12, 16 und 20 Uhr und um 8 Uhr des nächsten Tages. Auch die Fütterungszeit um 9 Uhr wurde beibehalten.

Bei den vorhergehenden physiologischen Ausscheidungsversuchen wurden die zwei Größen der Ausscheidungsmengen von je fünf Käfigen miteinander verglichen, um die Brauchbarkeit dieser Versuchsanordnung zu prüfen.

Folgende Tabelle zeigt einen physiologischen Ausscheidungsversuch:

Vorperiode: Am 31. X. 80g Rüben und Heu je nach Gewicht
 Am 1. XI. 80g Rüben.

Kfg.	T. No.	Gewicht am		h ⁸	h ¹²	h ¹⁶	h ²⁰	12- Std. Aus.	h ⁸	24- Std. Aus.
		31.	1. 2.							
1	81	375	380	350	0	18	26	14	58	10 68
2	6	375	385	350	0	22	28	16	66	13 79
3	11	400	380	355	0	24	22	17	63	14 77
4	152	400	385	360	0	26	13	17	56	12 68
5	8	395	385	350	0	36	18	8	62	8 70
			1915							362
6	78	375	380	340	0	14	22	14	50	22 72
7	96	395	380	350	0	10	31	17	58	15 73
8	98	375	375	315	0	24	20	15	59	22 81
9	92	375	385	350	0	5	28	16	49	26 75
10	2	380	385	370	0	28	19	12	59	15 74
1905										375

Die Tiergewichte sind in Gramm angegeben, die Ausscheidungsmengen in ccm. Am Versuchstag hatte die eine Tiergruppe ein Summengewicht von 1905 g, die andere ein Gewicht von 1915 g. Die Differenz der Ausscheidungsmengen der gesamten Tiere war 13 ccm (Käfige 1-5:362 ccm; Käfige 6-10:375 ccm), das sind 3,5 %. Die Berechnung der quadratischen Abweichung ergab $\sigma = 4$, bei einem Durchschnittswert von 74 ccm pro Tier. Bei dem oben abgebildeten Versuch liegen sechs Werte innerhalb der Standardabweichung. Auch bei den übrigen Versuchen lagen sechs bis sieben Werte innerhalb der Standardabweichung (nach "Pharmakologische Methoden"). Die Differenz zwischen den Ausscheidungsmengen der beiden Gruppen bewegte sich bei den übrigen physiologischen Versuchen zwischen 2 und 9 %, die durchschnittliche Differenz aller physiologischen Versuche war 5,5 %.

Weitere Möglichkeiten, das Ergebnis zu verbessern, schienen nicht mehr vorhanden zu sein, und so führten wir mit dieser Anordnung die Versuche durch. Mit einem die Gesamtfraction der Gewebsextraktstoffe enthaltenden Präparat machten wir sieben Versuche. Die Kontrolltiere wurden mit 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung gespritzt, während in die Spritzen der eigentlichen Versuchstiere zu der Kochsalzlösung nach 10 gamma der Gesamtfraction gegeben wurden.

Die folgende Tabelle bringt einen der sieben Versuche, der durchgeführt wurde, wie eben beschrieben; (Siehe Seite 29)

Die Käfige 1-5 sind die Kontrollkäfige, 6-10 die Versuchskäfige. Das Summengewicht der Versuchstiere betrug am Versuchstag 1920 g, das der Versuchstiere 1910 g. Die Gesamtausscheidung der fünf Kontrolltiere nach 24 Stunden belief sich auf 428 ccm, gegenüber 446 ccm der Versuchsgruppe. Die Differenz zwischen beiden Ausscheidungsgrößen ist 4,1 %. Die Signifikanz ist 0,3.

Bei den sieben übrigen Versuchen, die mit dem gleichen Präparat gemacht wurden, war 4 mal die Ausscheidungs menge der Kontrollreihe größer als die der Versuchsreihe, bei drei Versuchen umgekehrt.

Mit den ursprünglich als Vergleich vorgesehenen Präparaten, Cortison und Kinetin, befaßten wir uns in einigen Versuchen. Vom Kinetin erwarteten wir uns eine verhältnismäßig große Diurese in den ersten Stunden, entsprechend der größeren Gewebs- und eventuell auch Gefäßpermeabilität, die hervorgerufen wird durch den Viskositätsverlust. Auf-

Vorperiode:

Am 28. X. 80 g Rüben und Heu

Am 29. X. 80 g Rüben.

Kfg.	T.No.	Gewicht am			h ₈	h ₁₂	h ₁₆	h ₂₀	12- Std. Aus.	h ₈	24- Std. Aus.
		28.	29.	30.							
1	169	390	380	360	0	36	18	10	64	16	80
2	98	400	385	350	0	16	35	18	69	20	89
3	76	390	385	350	0	19	24	14	57	14	71
4	198	380	385	355	0	14	40	12	66	17	83
5	23	385	385	355	0	39	31	19	89	16	105
			1920						345		428
6	83	380	385	345	0	23	41	15	79	14	93
7	3	395	380	360	0	21	38	11	70	14	84
8	94	395	380	360	0	32	24	16	72	11	83
9	6	380	380	360	0	48	18	12	78	14	92
10	89	395	385	360	0	36	29	17	82	12	94
1910										381	446

fallend war, im Gegensatz zu allen anderen Präparaten, wie leicht sich die 20 ccm in die Rückenhaut injizieren ließen. Bemerkenswert ist noch, daß der durch die injizierte Flüssigkeit entstandene Tumor schon nach kurzer Zeit nicht mehr zu tasten war. In dieser Hinsicht erfüllte das Kinetin alle Erwartungen. Dagegen blieb die Mehrausscheidung in den ersten Stunden gegenüber den Kontrolltieren aus. Gegeben wurden 10 Scheringeinheiten pro Tier.

Beim Cortison konnten wir gleichfalls das erwartete Ergebnis nicht beobachten. Wohl war zur Injektion ein erhöhter Kraftaufwand nötig und der Flüssigkeitstumor war besonders ausgeprägt und sehr gut abzugrenzen (im Gegensatz zum Kinetin). Die Harnabsonderung unterschied sich aber nicht von der der Kontrolltiere. Die erwartete Diuresehemmung in den ersten Stunden trat nicht ein. Wir dosierten je Tier 1,2 mg Adreson.

C. Besprechung der Versuche

Wesentlich für die Durchführung der Arbeit war, eine geeignete Versuchsanordnung zu finden. Aus der Darstellung ergeben sich die hierbei aufgetretenen Schwierigkeiten, die immer wieder eine Umstellung notwendig machten. Unsere erste Annahme, bei je 3 Tieren in einem Stoffwechselkäfig, nach 24 Stunden aus allen 6 Käfigen gleiche Ausscheidungsmengen zu erhalten, erwies sich als unrichtig. Ausscheidungsversuche mit Tieren lassen sich eben nicht wie eine mathematische Aufgabe lösen. Ein wichtiger Gesichtspunkt ist, gleiche Tiergewichte miteinander zu vergleichen. Wir konnten die Feststellung machen, daß ein Meerschweinchen mit 260 g Gewicht bei 100 g Rübenfütterung im allgemeinen in 24 Stunden weniger ausscheidet als ein 340 g schweres. Bei der ersten Zusammenstellung hätten wir demnach nicht nur darauf achten müssen, daß ein gleiches Summengewicht pro Käfig erzielt würde, sondern auch, daß einem Tier mit einem bestimmten Gewicht ein gleich schweres in allen 5 Käfigen entspräche. Aber auch dann wäre man vor unliebsamen Überraschungen nicht sicher: Meerschweinchen sind sehr leicht krank und freßunlustig, was sich in einer verminderten Ausscheidung äußert, ohne daß Rüben im Käfig zurückbleiben; denn die von einem Tier übriggelassenen Rüben werden von den anderen gefressen, ohne zu einer Mehrausscheidung zu führen. Eine große

Rolle spielt in diesem Zusammenhang der Futterneid unter den Tieren. Wir konnten oft beobachten, daß ein Tier ein anderes nicht zum Fressen kommen ließ. Fast noch mehr gilt das eben Angeführte, wenn zwei Tiere in einem Käfig waren. Daneben konnten wir aber auch beobachten, daß es bei einem Tier pro Käfig gelegentlich zu einer größeren Ausscheidung kam.

Die Versuchsanordnung mit einem Tier pro Käfig und die Gegenüberstellung der Ausscheidungsmengen von je 5 Kontrollkäfigen und 5 Versuchskäfigen scheint daher die günstigsten Voraussetzungen für die Durchführung der Versuche zu bieten. Bei der Auswertung der Ergebnisse beschränkten wir uns nicht nur auf die Gesamtausscheidungssummen von Kontroll- und Versuchskäfigen, sondern wir verglichen auch die 24-Stunden-Ausscheidungen der einzelnen Tiere. Eine größere Differenz zwischen den Ausscheidungsmengen beider Vergleichsgruppen konnte man somit leicht erklären, wenn man die besonders geringe oder besonders große Ausscheidungsmenge eines einzelnen Tieres sah. Speziell bei den Versuchen mußte erkannt werden, ob eine Differenz zwischen den Ausscheidungsmengen der beiden Vergleichsgruppen nur auf der abnorm hohen oder niedrigen Ausscheidung eines einzigen Tieres beruhe, oder ob die Abweichung auf die Diuresemengen aller 5 Tiere verteilt sei.

Für die physiologischen Ausscheidungsversuche berechneten wir die quadratische Abweichung. Es lagen immer 6-7 Ausscheidungswerte (an einem Versuch waren 10 Tiere beteiligt) innerhalb der quadratischen Abweichung. Das Ergebnis entspricht einer Normalverteilung, d.h., daß ebensoviele Werte über wie unter dem Mittelwert liegen. Für statistische Auswertung sind 10 Größen gerade die untere Grenze des verwertbaren.

Die Gewichtsfestsetzung von 375-390 g für ein Meerschweinchen hätte wahrscheinlich nicht so eng begrenzt sein müssen: Denn es zeigt sich auch, daß die Ausscheidungsmenge eine 390 g schweren Tieres kleiner als die eines 375 g schweren war. Unser Bestreben ging jedoch dahin, möglichst alle infrage kommenden Fehlerquellen auszuschalten, wie aus den umfangreichen Maßnahmen in Bezug auf die Rübenfütterung hervorgeht. Jedoch hätte noch eine engere Gewichtsbeschränkung die Ergebnisse nicht mehr verbessert.

Wie die Versuche zeigten, bewirken die Gewebsextraktivstoffe keine Änderung im Wasserhaushalt der Tiere. Im einzelnen läßt sich dazu aus-

führen: Wissenschaftlich vertretbar ist eine Abweichung nur dann, wenn sie signifikant ist. Die Differenz zweier Größen ist dann signifikant, wenn für die Signifikanz ein Wert über 2 errechnet wird. Das traf für keinen Versuch zu.

Die Gegenüberstellung der durchschnittlichen Ausscheidung der Versuchs- und Kontrolltiere veranschaulicht überzeugend, daß die Diurese durch die Gewbsextraktivstoffe nicht beeinflußt wurde. Die durchschnittliche Ausscheidung eines Tieres in 24 Std, berechnet aus den Ergebnissen sämtlicher Versuche, ergab für die Kontrolltiere 86,1 ccm und für die Versuchstiere 85,8 ccm. Die Differenz von 0,3 ccm ist nicht als bedeutender Unterschied zu werten, wie aus folgendem hervorgeht. Bei den physiologischen Ausscheidungsmessungen hatten wir eine Einteilung der Tiere in zwei Gruppen zu je fünf Tieren, wie sie dann auch für die Versuche beibehalten worden war. Die durchschnittliche Ausscheidung der Tiere aller ersten Gruppen betrug hier 66,3 ccm gegenüber 66,7 ccm Ausscheidung der Tiere aller zweiten Gruppen. (Der Anordnung nach entsprach die zweite Gruppe der Gruppe, der im Versuch Gewbsextraktivstoff gespritzt wurde). Die Differenz beträgt also 0,4 d.h. sie ist größer als die Differenz zwischen den Ausscheidungsmengen der Versuchsgruppen. Diese liegt also sicher innerhalb der Fehlergrenzen.

Eine andere bemerkenswerte Tatsache ist hieraus noch ersichtlich: Die durchschnittliche Ausscheidung der physiologischen Versuche war 66,5 ccm, die der Injektionsversuche 86 ccm. Die injizierten 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung wurden also innerhalb der 24 Stunden nahezu restlos ausgeschieden.

In diesem Zusammenhang muß allerdings auf die außerordentlich große Wetterempfindlichkeit der Meerschweinchen hingewiesen werden. Wetterumschläge, vor allem Föhn machen sich sofort in einer Diureseverminderung bemerkbar.

Die Differenz zwischen den Ausscheidungen der beiden Vergleichsgruppen betrug bei den physiologischen Ausscheidungsmessungen 5,5 % der durchschnittlichen Gesamtausscheidung, gegenüber der Differenz von 5,7 % bei den Versuchen mit Gewbsextraktivstoffen. Es sei also noch einmal festgestellt, daß durch die Gewbsextraktivstoffe keine Retention oder Mehrausscheidung bewirkt wurde. (Wir dosierten bei

5 Versuchen 10 Gamma, einmal 20 und einmal 100 Gamma. Auch bei 20 und 100 Gamma war das Ergebnis nicht anders als bei 10 Gamma).

Bei den Präparaten Kinetin und Cortison war unsere Aufmerksamkeit auf die Ausscheidungsmengen der ersten Stunden gerichtet. Weder bei Kinetin noch bei Cortison trat die in den ersten Stunden erwartete Mehr ausscheidung, bzw. Retention ein. Die Dosierung von 10 Scheringeinheiten für das Kinetin war, wie aus der Literatur hervorgeht, nicht zu gering. Das Cortison wurde in einer Dosierung von 0,4 mg pro 100 g Tiergewicht verabreicht; das entspricht 280 mg für einen Menschen mit 70 kg Gewicht. Diese Dosis dürfte also ebenfalls entsprechend ange setzt gewesen sein. Auch bei Anwendung dieser Stoffe haben sich keine Veränderungen im Wasserhaushalt ergeben.

D. Zusammenfassung

1. Untersucht wurden Gewebsextraktivstoffe auf ihre Wirksamkeit beim akuten Ausscheidungsversuch.
2. Eine hierzu geeignete Versuchsanordnung wurde beschrieben.
3. Es zeigte sich, daß die Gewebsextraktivstoffe keinen Einfluß auf den akuten Ausscheidungsversuch hinsichtlich der 24-Stundenmenge und des zeitlichen Diureserhythmus haben.
4. Auch die Präparate Kinetin und Cortison ändern den Diureserhythmus nicht.

Zum Schluß meiner Arbeit möchte ich Herrn Privat-Dozent Dr. W. HARTENBACH ergebenst danken für die Überlassung des interessanten Themas und für die jederzeit freundlich gewährte Beratung.

Literaturverzeichnis

1. Altschul, R. und Fedor, S.:
Zur Theorie der Gewebstherapie, Schweizerische
Med. Wo.Schr. 1954, S. 11.
2. Arquint, A. und Hauser, A.:
Therapeutische Mitteilungen über den Plazenta-
extrakt Biostimulin Berna. Schweiz. Med. Wo.
Schr. 84 (1954) 648.
3. Benditt und Mitarbeiter:
Evidence that Hyaluronidase is not the faktor in
Testicular Extract Causing Increased Vascular
Permeability. Proceedings of the Society for
Experimental Biology and Medicine 77 (1951) 643.
4. Benditt:
Influence of ACTH and Cortisone upon Altera-
tion in Capillary Permeability Induced by Hya-
luronidase in Rats. Proceedings of the Society
for Experimental Biology and Medicine 75, 782.
5. Boyens, H.:
Das Hyaluronsäure-Hyaluronidasesystem. Thera-
pie der Gegenwart 1950 Heft 6 S. 169.
6. Braun und Weber: Über den vasotropen Effekt der Hyaluronidase
und ihren Einfluß auf die Gefäßpermeabilität.
Klinische W.Schr. 29(1951) 504.
7. Denck:
Untersuchungen über die Resorptionsbeschleuni-
gung subkutaner Depots durch Hyaluronidase.
Klinische W.Schr. 31 (1953) 908.
8. Filatow, W.P.: Die biologischen Grundlagen der Gewebstherapie.
Sowjetwissenschaft, naturwissenschaftliche
Abteilung, 1952 Heft 1 S. 37
9. Geyer und Keibl: Zur Frage der Permeabilitätswirkung von Cor-
tison und ACTH. Klin. W.Schr. 30 (1952) 762.
10. Gosse und Mamartin:
La Presse Medicale, zit. Nach Kühtz.

11. Hess, F.: Deutsches Archiv Klin.Med. 79 (1904) 128.
12. Höfs, W.: Kritische Betrachtungen zu den bisherigen Ergebnissen der Gewebstherapie nach Filatow in der Dermatologie. Das deutsche Gesundheitswesen 1955 Heft 10 S. 382.
13. Korting: Wirkung der Hyaluronidase auf das Gefäßsystem. Dermat. W.Schr. 1951, 1176.
14. Kühtz, E.H.: Die Gewebstherapie nach Filatow. Das deutsche Gesundheitswesen, 1952 Heft 3 S. 74.
15. Nonnenbruch, W.: Beziehungen der Gewebe als Depots. Deutsche Med. W.Schr. 1922, 6.
16. Oehme, C.: Die Regulation der renalen Wasserausscheidung im Rahmen des ganzen Wasserhaushaltes. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 89, 1921, 301.
17. Pflanz, M.: Studie zur funktionellen Biologie des Wasserhaushaltes. Med. Dissertationen. 1948.
18. Plehn: Deutsches Archiv Klin.Med. 79 (1907) 1.
19. Schäfer, G.: Beitrag zur Gewebstherapie nach Filatow. Zentralblatt für Chirurgie 1953 S. 1800.
20. Schmaus, A.K.: Die Gewebstherapie nach Filatow. Münchner Med.W.Schr. 96, (1954) 17.
21. Ther, L.: Pharmakologische Methoden. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1949 S. 63.
22. Volhard, F. zit. nach Frey, W.:
Nieren und ableitende Harnwege. Handbuch der inneren Medizin VIII, Springer Verlag 1951 S. 242.
23. Weis, I.: Nachweis der Aktivität von Gewebsextrakten nach Filatow. Arzneimittelforschung 5 (1955) 92.
24. Zumach, E.: Erfahrungen der Gewebstherapie nach Filatow. Das Deutsche Gesundheitswesen 8 (1953) 441.

Lebenslauf

Ich wurde am 23.11.1932 in Fürth i.B. geboren, als Sohn des Oberregierungsrates Josef Scholz und seiner Ehefrau Meta Scholz, geb. Foertsch. Am 16.6.1933 wurde mein Vater als Vorstand des Bezirksamtes nach Cham (Oberpfalz) versetzt, wohin auch bald die ganze Familie verzog. Von April 1939 bis Juli 1943 besuchte ich die dortige Volksschule und anschließend die Oberrealschule Cham.

Im benachbarten Landkreis Kötzing wurde mein Vater im Sommer 1948 zum Landrat gewählt. Von dort aus besuchte ich weiter als Fahrschüler die Oberrealschule in Cham und machte am 17. Juli 1951 das Abitur. An der Phil.-Theol. Hochschule in Regensburg immatrikulierte ich mich im Wintersemester 1951/52 und Sommersemester 1952 an der medizinischen Fakultät.

Im Herbst 1952 verlegten meine Eltern ihren Wohnsitz nach München, wo ich seit dem Wintersemester 1952/53 an der Ludwig-Maximilians-Universität immatrikuliert bin.

Am 23. Februar 1954 bestand ich nach 5 vorklinischen Semestern das Physikum und will im Sommer 1957 nach 6 klinischen Semestern das medizinische Abschlußexamen ablegen.

